

JP99/02594

09/701303

PCT/JP99/02594

日本国特許庁

19.05.99 5

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年 5月29日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第148591号

出願人

Applicant(s):

住友製薬株式会社

REC'D 09 JUL 1999

WIPO PCT

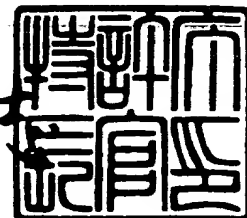
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 6月17日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3041154

【書類名】 特許願

【整理番号】 132483

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/00

【発明の名称】 多層構造を有する放出制御製剤

【請求項の数】 6

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

 【氏名】 佐野 明彦

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

 【氏名】 梶原 匡子

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

 【氏名】 杉江 敏彦

【特許出願人】

 【識別番号】 000183370

 【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

 【代表者】 武内 正康

【代理人】

 【識別番号】 100107629

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中村 敏夫

 【電話番号】 06-466-5214

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710701

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 多層構造を有する放出制御製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に水溶性薬物が分散した外層と、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に外層とは水溶性薬物の種類もしくは濃度が異なる水溶性薬物が分散した 1 以上の内層が、棒状製剤の径方向に同心円状に配置され、軸方向の両端または片端が外部環境に直接接触するよう開放している製剤。

【請求項 2】 外層と水溶性薬物が分散した内層との間、または水溶性薬物が分散した 2 つの内層の間に、生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる層が存在する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 各層が、互いに異なる水溶性薬物を含有する請求項 1 または 2 記載の製剤。

【請求項 4】 各層が、互いに濃度の異なる同種の水溶性薬物を含有する請求項 1 または 2 記載の製剤。

【請求項 5】 外層または内層のうち少なくとも 1 層が 2 種類以上の薬物を含有する請求項 1～4 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 6】 生体内非分解性で疎水性の高分子素材がシリコンである請求項 1～5 のいずれか一項に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医療上および畜産業上有用な薬物放出制御製剤に関する。より具体的には、薬効の効果的発現を目的とする、生体内において一種類以上の薬物を異なる挙動で放出することのできる、多層構造薬物放出制御製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

適切な量の薬物を疾患部位へ効率的に送達することを目的としたドラッグデリバリーシステムの開発が行われている。個々の目的や疾患にあわせて様々なシス

テムが研究されており、一例として生体内に投与した後も分解を受けない疎水性高分子素材を担体に用いた薬物放出制御製剤が発明されている。このような製剤の薬物放出を制御する方法として、アルブミンなどの添加剤を用いる方法（特公平7-61959）や、疎水性高分子のみからなる外層を設ける方法（特開平7-187994）などが開示されている。しかしこれらの技術では、一製剤中に複数種類の薬物を含有する場合、薬物ごとに所望の挙動で製剤から放出されるように制御することは不可能である。この理由を以下に示す。

放出制御すべき薬物が水溶性の場合、薬物粉末は担体中に溶解せず、分散した状態で存在する。この製剤が水環境中に置かれると、製剤表面に存在する薬物粉末が外界の水に溶解して放出される。次に、その跡に形成された孔付近に存在する薬物粉末が溶解して放出する、といった現象の繰り返りでチャンネルが形成され、順次製剤内部の薬物も放出される。従って薬物放出挙動は、薬物粉末の水環境への溶解性や拡散速度などの物性によって影響される。従って複数の薬物を単一の担体に均一に分散した製剤では、薬物放出はこれらの物性にのみ影響を受けるので、意図的に薬物ごとに放出制御を行うことは不可能である。

特公平7-78017には、一種類以上の薬物を間欠的に放出するよう設計されたパルス的薬物放出製剤が開示されている。この製剤は、異なる時間帯に薬物を放出するよう制御することは可能であるが、同一時間帯において複数の薬物を個別に放出制御することは出来なかった。しかし、疾患によっては一種類以上の薬物を、それぞれ異なる挙動で放出することがより効果的な場合がある。ところが上記のように、従来の技術においてはこれを一つの製剤で実現することはできなかった。

一方、例えばUS 4,351,337には生分解性多層構造製剤が開示されているが、これは生体内の酵素などによって分解するポリアミノ酸を担体に用いた製剤であり、薬物は拡散と担体の分解によって放出される。従って、このような生分解性多層構造製剤は生体内の酵素などによって薬物放出挙動に影響を受けるという問題があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明はかかる観点に鑑みて創案されたもので、その目的とするところは、疾患に応じて二種類以上の薬物を個々に適した速度で放出する製剤、または一種類以上の薬物の放出挙動を精密に制御しうる製剤を得ることにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、棒状製剤を多層構造にし、各層の配置や構造を工夫することが、一種類以上の薬物を異なる挙動で放出する上で重要な鍵である事を見出した。本発明の製剤はさらに、生体内で分解せず酵素等の影響を受けない生体内非分解性疎水性高分子を担体に用いることで、生体内で安定した薬物放出を得ることができる。

【0005】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に水溶性薬物が分散した外層と、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に外層とは水溶性薬物の種類もしくは濃度が異なる水溶性薬物が分散した1以上の内層が、棒状製剤の径方向に同心円状に配置され、軸方向の両端または片端が外部環境に直接接触するよう開放している製剤。

[2] 外層と水溶性薬物が分散した内層、または水溶性薬物が分散した2つの内層の間に、生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる層が存在する[1]記載の製剤。

[3] 各層が、互いに異なる水溶性薬物を含有する[1]または[2]記載の製剤。

[4] 各層が、互いに濃度の異なる同種の水溶性薬物を含有する[1]または[2]記載の製剤。

[5] 外層または内層のうち少なくとも1層が2種類以上の薬物を含有する[1]～[4]のいずれか一項に記載の製剤。

[6] 生体内非分解性で疎水性の高分子素材がシリコーンである[1]～[5]のいずれか一項に記載の製剤。

【0006】

【発明の実施の形態】

本明細書に於いて、外層とは棒状製剤の径方向の最も外側の層、即ち径方向にみて外部環境に直接接触する層を意味する。

本発明の製剤を図 1 に例示する。また、それぞれの製剤からの各薬物の累積放出量の経時変化を模式的に表したグラフもあわせて示す。

(a) は、各層毎に異なる種類の薬物を含有する製剤であり、

1 は、1 種もしくはそれ以上の薬物を含有する層を、

2 は、1 種もしくはそれ以上の、1 とは異なる薬物を含有する層を表す。

(b) は、各層毎に異なる種類の薬物を含有する製剤であり、

4 は、1 種もしくはそれ以上の薬物を含有する層を、

5 は、1 種もしくはそれ以上の、4, 6 と異なる薬物を含有する層を、

6 は、1 種もしくはそれ以上で、4, 5 と異なる薬物を含有する層を表す。

(c) は、同じ種類の薬物を各層毎に異なる濃度で含有する製剤であり、

7 は、1 種もしくはそれ以上の薬物を含有する層を、

8 は、7 と同じ薬物を 7, 9 と異なる濃度で含有する層を、

9 は、7 と同じ薬物を 7, 8 と異なる濃度で含有する層を表す。

なお、累積放出量の経時変化のグラフは、層中の薬物濃度が $7 < 8 < 9$ の場合を示す。

(d) は、薬物を含有する層の間に生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる層を含む製剤であり、

10 は、1 種もしくはそれ以上の薬物を含有する層を、

11 は、生体内非分解性で疎水性の高分子素材のみからなる層を、

12 は、10 と同じ薬物を異なる濃度で含む層、または 10 と異なる薬物を含有する層を表す。

本発明でいう異なる薬物、または水溶性薬物の種類が異なるとは、物質的に異なる薬物である場合や、複数の薬物の組み合わせが異なることも含む。より具体的には、上記 (a) を例にとれば次のような場合を含む；

(1) 層 1 が薬物 A を含有し、層 2 が薬物 B を含有する。

(2) 層 1 が薬物 A を含有し、層 2 が薬物 A および薬物 B を含有する。

(3) 層 1 が薬物 A および薬物 B を含有し、層 2 が薬物 A および薬物 C を含有す

る。

(4) 層1が薬物Aおよび薬物Bを含有し、層2が薬物Cおよび薬物Dを含有する。

【0007】

本発明に使用できる生体内非分解性で疎水性の高分子素材としては、生体適合性であれば特に制限はないが、成形が容易などの点からシリコンが好ましく、例えばサイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750、ダウコーニング（登録商標）MDX4-4210メディカルグレードエラストマー等のシリコンが用いられる。この他エチレンビニル酢酸共重合体、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリアクリレート、ポリメタクリレートなどが挙げられる。

本発明における水溶性薬物としては、水に溶解するものであればよく、分子量等に関係しない。具体的な例を以下に示すが、これらによって限定されるものではない。インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカイン類、コロニー刺激因子、エリスロポエチンなどの造血因子類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、カルシトニン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、インシュリンなどのホルモン類、ソマトメジン、神経成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞成長因子、肝細胞増殖因子などの成長因子類、細胞接着因子、免疫抑制剤、アスパラギナーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼなどの酵素、血液凝固第八因子などの血液凝固因子類、BMP (Bone Morphogenetic Protein)などの骨代謝関連蛋白、ヒトおよび/または動物用ワクチンとして使用されうる抗原類、アジュバント類、がん抗原、核酸類、抗体類、アドリマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシンなどの制癌剤、抗生物質、抗炎症剤、アルキル化剤などが挙げられる。なお、ここでいうインターフェロンとは、 α 、 β 、 γ その他のいずれのインターフェロンでも良く、またそれらの組み合わせでも良い。同様にインターロイキンはIL-1, IL-2, IL-3その他のいずれでも良く、コロニー刺激因子はmuluti-CSF (多能性CSF)、GM-CSF (顆粒球-単球マクロファージCSF)、G-CSF (顆粒球CSF)、M-CSF (単球マクロファージC

SF) その他のいずれでも良い。また、抗原としてはトキソイド、ワクチン及び生ワクチン自体あるいはこれらから得られる物質が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0008】

疾患に応じてこれらの薬物が均一に分散した層を同心円状に径方向に配置し、所望の放出が得られるようにする。例えば、早期に放出することが望ましい薬物は外側の層に配置し、長期間持続放出することが望ましい薬物はできるだけ内側の層に配置する。特に長期間の持続が望ましい場合には、担体素材のみからなる層の内側に配置すればよい。生体内非分解性疎水性高分子のみからなる層は水の浸入と水溶性薬物の放出を妨げるので、水の浸入および薬物の放出が棒状製剤の軸方向の端のみに限定され、生体内非分解性疎水性高分子のみからなる層より内側に存在する層においては一定速度で長期間薬物が持続放出するようになる。

本発明の製剤には、薬物の安定化や放出制御などの目的で必要に応じて添加剤を使用することが出来る。添加剤としては、医薬的に許容されるものであればよく、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどの塩類、グリシン、アラニン、グルタミン酸ナトリウムなどのアミノ酸類、乳糖、マンニトールなどの糖類、ゼラチン、コラーゲン、アルブミンなどの蛋白類が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0009】

担体中に分散される薬物と添加剤が全体の重量に占める割合は、実質的な分散、成形が可能であれば特に制限はないが、好ましくは薬物と添加剤の合計重量が全体の重量の50%以下、好ましくは5%以上40%以下、更に好ましくは25%以上35%以下である。なお、薬物含有量は目的とする薬物の種類、処置する疾患等によって変動しうることは当然である。

本発明製剤は棒状であればよく、軸方向に直角の断面から見た場合、2以上の層部分を含む。その層部分は同心円状に配置され、各層間で薬物の種類および/または含有量が異なる。本発明の一態様として、本発明製剤の外形の斜視図と断面図を図1に示す。

本発明製剤の大きさは投与する動物や投与部位によって変化するが、好ましく

は直径 10 mm 以下、軸方向の長さが 50 mm 以下、さらに好ましくは直径 0.5 mm 以上 5 mm 以下、軸方向の長さが 3 mm 以上 35 mm 以下である。また、各層の厚みは、担持すべき薬物の量や所望の放出持続期間によって決定される。

本発明製剤を製造するには、各層を個別に作製してもよいし、同時に作製してもよい。例えば、一番内側の第一層を棒状に成形し、第二層の外径と同じ直径をもつ棒状の鋳型の中に中心を合わせて挿入する。この鋳型の中に第二層をなす薬物含有担体物質を注入し、硬化させる。硬化後鋳型をはずすことで、本発明の製剤が得られる。また、一番内側の第一層を棒状に、第二層を中空のチューブ状に成形し、第一層と第二層を組み合わせることによっても本発明の製剤が得られる。これらは第一層が内層、第二層が外層の製剤を製造する方法であるが、同じ操作を繰り返すことにより複数の内層を有する製剤を得ることもできる。さらに、同心円状に配置されたノズルより別々に調製された各層の薬物含有担体物質を押し出すことによっても本発明の製剤が得られるが、本発明の製造方法はこれらに限定されない。

【0010】

外層に存在する薬物は前記の薬物の溶解、チャンネル形成のメカニズムに従って 1 層のみからなる製剤と同様の放出挙動を示すことが予想されるが、内層に存在する薬物についてはどのような挙動で放出されるか不明であった。本発明の製剤では、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に水溶性薬物が分散した複数の層を棒状製剤の径方向に配置することで、外層に存在する薬物は初期から速い速度で短期間に放出され、内層に存在する薬物はそれよりも遅い速度で長期間放出されることがわかった。また、外層と水溶性薬物が分散した内層との間、または水溶性薬物が分散した 2 つの内層の間に水および薬物を透過しない生体内非分解性疎水性高分子素材のみからなる層が存在する場合には、外層に存在する薬物は一次的な挙動で速く放出され、内層に存在する薬物はゼロ次的な挙動でゆっくりと長期間放出されるようにすることができる。また、薬物の種類は同一で濃度が異なる二層以上を径方向に配置した棒状製剤では、複雑な放出挙動を自在に得られるようにできる。

本製剤は、例えば、ワクチンとして利用することが出来る。最近の研究で、DD

S技術を利用して抗原物質を徐放化することにより、通常の水性注射剤と比較してより効果的に免疫反応を賦活化できると報告されている。このとき、さらに効果を高めるためにアジュバントを併用することが考えられる。アジュバントとは、それ自身は抗原性を持たないが抗原の免疫原性を強める働きをするものの総称である。しかし、アジュバントは注射した局所に強い炎症反応をもたらす場合があり、抗原物質と同じように長期間徐放化されることは望ましくない。これに対して本製剤では、アジュバントを初期に速い速度で放出し、抗原は長期間徐放するように制御できる。これにより、アジュバントで免疫担当細胞を局所に集積し、該局所に抗原物質を長期間供給することが可能となり、安全かつ効果的なワクチン製剤を得ることが出来る。

【0011】

【実施例】

以下に本発明の実施例を示すが、発明の内容はこれらに限定されない。

【0012】

実施例 1

卵アルブミン(OVA)100mg/ml水溶液25gを凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末1を得た。また、インターフェロン(IFN)114MU/ml水溶液386.8gに牛血清アルブミン(BSA)16.8gを加えて混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末2を得た。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750A成分1.05gと同B成分1.05を混合した。混合後、速やかに上記粉末1の0.90gを練合し、シリンジに充填した。また、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750A成分17.5gと同B成分17.5gを混合した。混合後、速やかに上記粉末2の15.0gを練合し、別のシリンジに充填した。各充填物を、OVA含有練合物が内側、IFN含有練合物が外側になるように、同心円状に配置された直径1.6mmと直径1.9mmのノズルから圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化させた。これを切断して本発明の製剤1を得た。

【0013】

実施例 2

アビジン5mg/ml水溶液27.06gとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液1.73g、マンニトール150mg/ml水溶液5.74gを混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉碎して粉末3を得た。また、IL-1 β 2mg/ml水溶液57.45gとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液10.49g、マンニトール150mg/ml水溶液35.01gを混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉碎して粉末4を得た。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750A成分1.05gと同B成分1.05gを混合した。混合後、速やかに上記粉末3の0.90gを練合し、シリンジに充填した。また、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750A成分8.4gと同B成分8.4gを混合した。混合後、速やかに上記粉末4の7.20gを練合し、別のシリンジに充填した。各充填物を、アビジン含有練合物が内側、IL-1 β 含有練合物が外側になるように、同心円状に配置された直径1.6mmと直径1.9mmのノズルから圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化させた。これを切断して本発明の製剤2を得た。

【0014】

比較例1

IFN90MU/ml水溶液35.1gと人血清アルブミン(HSA)78mg/ml水溶液47.2g、グルタミン酸ナトリウム1.05gおよび純水401.5gを混合し、噴霧乾燥した。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750A成分1.8gと同B成分1.8gを混合した。混合後、速やかに上記粉末2.4gを練合した。この練合物をシリンジに充填した。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETREラストマーQ7-4750A成分50gと同B成分50gを混合し、別のシリンジに充填した。薬物含有サイラスティックを内側、サイラスティックのみを外側になるように、同心円状に配置された直径1.6mmと直径1.9mmのノズルより圧力をかけて押し出し、37℃で一週間静置して硬化させた。これを切断して比較製剤1を得た。

【0015】

比較例2

IFNを10.6MU/ml、HSAを10mg/mlの濃度で含有する水溶液1493.1gにグリシン4.98gを混合し、噴霧乾燥した。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレ

ードETRエラストマーQ7-4750A成分0.9gと同B成分0.9gを混合した。混合後、速やかに上記粉末1.2gを練合した。これをシリンジに充填し、直径1.6mmの孔から圧力をかけて押し出し、37℃で一週間静置して硬化させた。これを切断して比較製剤2を得た。

【0016】

試験例 1

1cmの長さに切断した実施例1の製剤を0.3% Tween20、0.01%アジ化ナトリウムを含有したリン酸緩衝液(pH 7.4)2ml中に入れて静置し、放出されるOVAをELISAで、IFNをRIAにより測定し、累積放出率を求めた。結果を図2に示す。

試験例 2

1cmの長さに切断した実施例2の製剤を0.3% Tween20、0.01%アジ化ナトリウムを含有したリン酸緩衝液(pH 7.4)2ml中に入れて静置し、放出されるアビジン、IL-1 β をそれぞれELISAにより測定し、累積放出率を求めた。結果を図3に示す。

試験例 3

1cmの長さに切断した比較例1の製剤を0.5%BSA、0.01%アジ化ナトリウムを含有したリン酸緩衝液(pH 7.4)10ml中に入れて静置し、放出されるHSAをELISAで、IFNをRIAにより測定し、累積放出率を求めた。結果を図4に示した。

試験例 4

1cmの長さに切断した比較例2の製剤を0.5%BSA、0.01%アジ化ナトリウムを含有したリン酸緩衝液(pH 7.4)10ml中に入れて静置し、放出されるHSAをELISAで、IFNをRIAにより測定し、累積放出率を求めた。結果をそれぞれ図5に示した。

本発明の製剤ではIFNとOVAの放出挙動を個別に制御することが出来た。すなわち、外層に存在する薬物（実施例1ではIFN、実施例2ではIL-1 β ）は早期に放出を終了し、内層に存在する薬物（実施例1ではOVA、実施例2ではアビジン）は測定期間中徐放化した（図2、3）。一方、比較例1、2の製剤はIFNとHSAを同一のパターンで放出した（図4、5）。

【0017】

実施例 3

実施例 2 のOVA、サイラスティック（登録商標）の混合物を最内層に、サイラスティック（登録商標）のみを中間層に、IFN、BSAおよびサイラスティック（登録商標）の混合物を最外層になるように同心円状に配置された外径5mmのノズルより圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化させる。これを切断して本発明の製剤 3 を得る。

【0018】

実施例 4

50MU/mlのIFN水溶液3.62mlとHSA粉末1g、純水15.38mlを混合して凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末 5 を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分1.05gと同B成分1.05gを混合する。混合後、速やかに0.90gの粉末 5 を練合する。50MU/mlのIFN水溶液56.0mlとHSA粉末1gを混合して凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末 6 を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分1.05gと同B成分1.05gを混合する。混合後、速やかに0.90gの粉末 6 を練合する。また、100MU/mlのIFN水溶液347mlとHSA粉末0.6gを混合して凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末 7 を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分0.35gと同B成分0.35gを混合する。混合後、速やかに0.30gの粉末 7 を練合する。粉末 7 とサイラスティック（登録商標）の混合物を最内層に、粉末 6 とサイラスティック（登録商標）の混合物を中間層に、粉末 5 とサイラスティック（登録商標）の混合物を最外層になるように同心円状に配置された外径2mmのノズルより圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化する。これを切断して本発明の製剤 4 を得る。

【0019】

実施例 5

インフルエンザA抗原（ケミコン社製、品番AG-845）5mlとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液1.87g、マンニトール150mg/ml水溶液6.22gおよび純水20gを混合し、凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉砕して粉末 8 を得る。また、IL-2 1mg/ml水溶液29.63gとクエン酸ナトリウム250mg/ml水溶液10.63g、

マンニトール150mg/ml水溶液35.42gおよび純水110.45gを混合し、凍結乾燥する。凍結乾燥ケーキを窒素雰囲気下で粉碎して粉末9を得る。一方、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分1.05gと同B成分1.05gを混合する。混合後、速やかに上記粉末8の0.90gを練合し、シリンジに充填する。また、サイラスティック（登録商標）メディカルグレードETRエラストマーQ7-4750A成分8.4gと同B成分8.4gを混合する。混合後、速やかに上記粉末9の7.20gを練合し、別のシリンジに充填する。各充填物を、インフルエンザ抗原含有練合物を内層に、IL-2含有練合物が外層になるように、同心円状に配置された直径1.6mmおよび1.9mmのノズルより圧力をかけて押し出し、25℃で3日間静置して硬化する。これを切断して本発明の製剤5を得る。

【0020】

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明の製剤を例示する断面図および斜視図ならびにその製剤からの各薬物の累積放出率の経時変化を模式的に表したグラフである。

【図2】

図2は、試験例1に於ける実施例1の製剤からのOVAおよびIFNの累積放出率の経時変化を表すグラフである。

【図3】

図3は、試験例2に於ける実施例2の製剤からのIL-1 β およびアビジンの累積放出率の経時変化を表すグラフである。

【図4】

図4は、試験例3に於ける比較例1の製剤からのHSAおよびIFNの累積放出率の経時変化を表すグラフである。

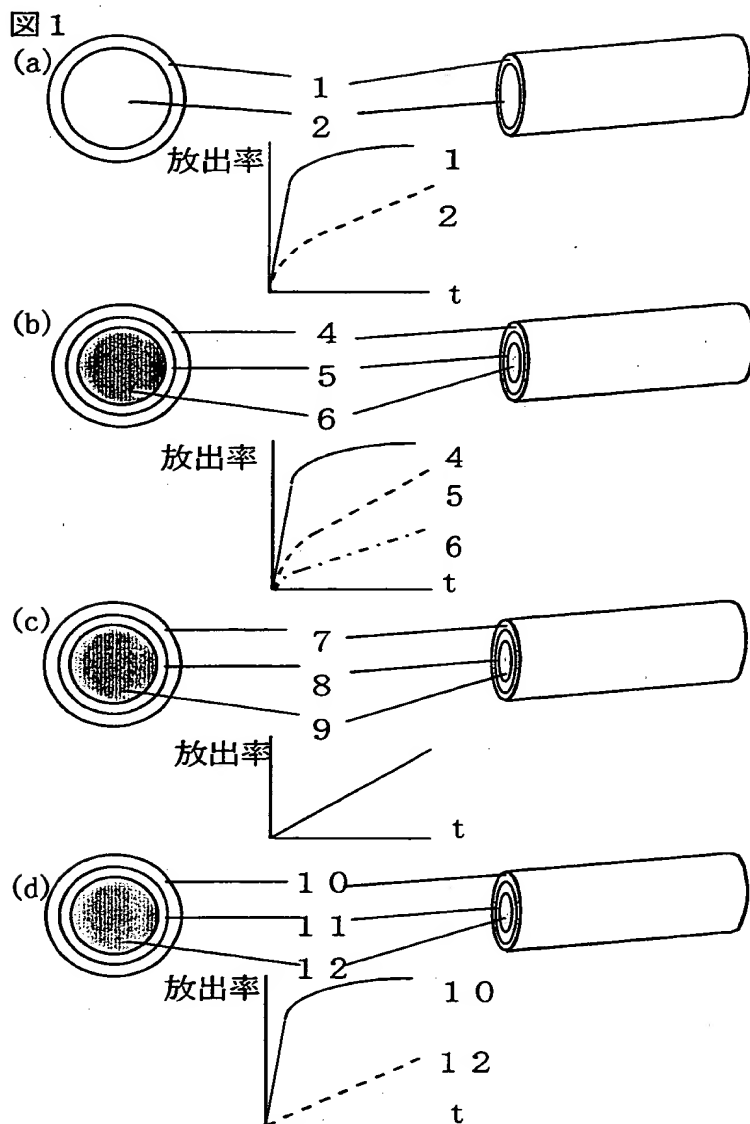
【図5】

図5は、試験例4に於ける比較例2の製剤からのHSAおよびIFNの累積放出率の経時変化を表すグラフである。

【書類名】

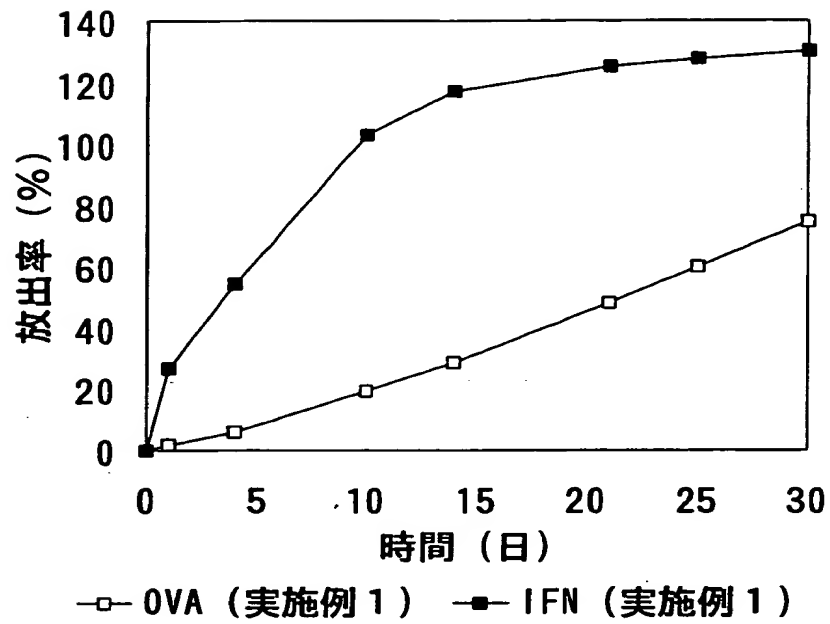
図面

【図 1】



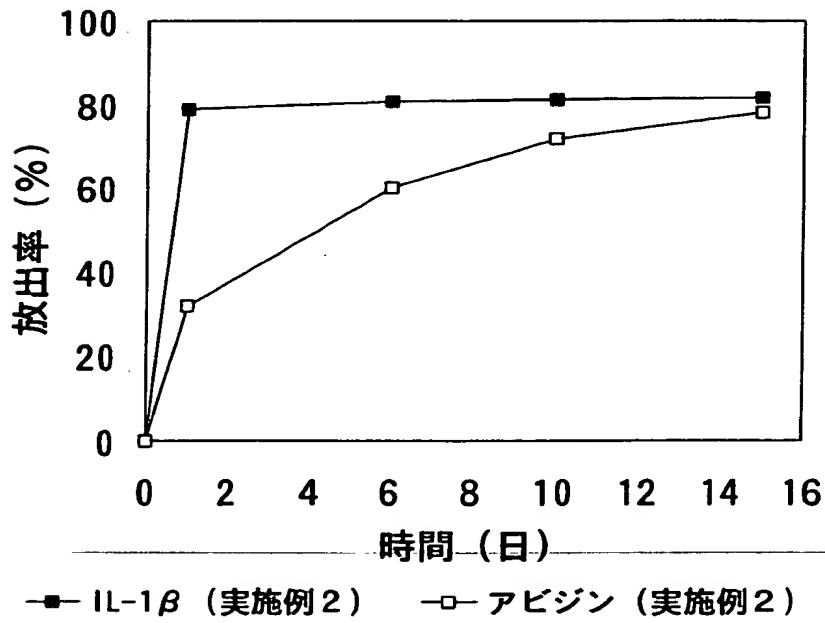
【図 2】

図2



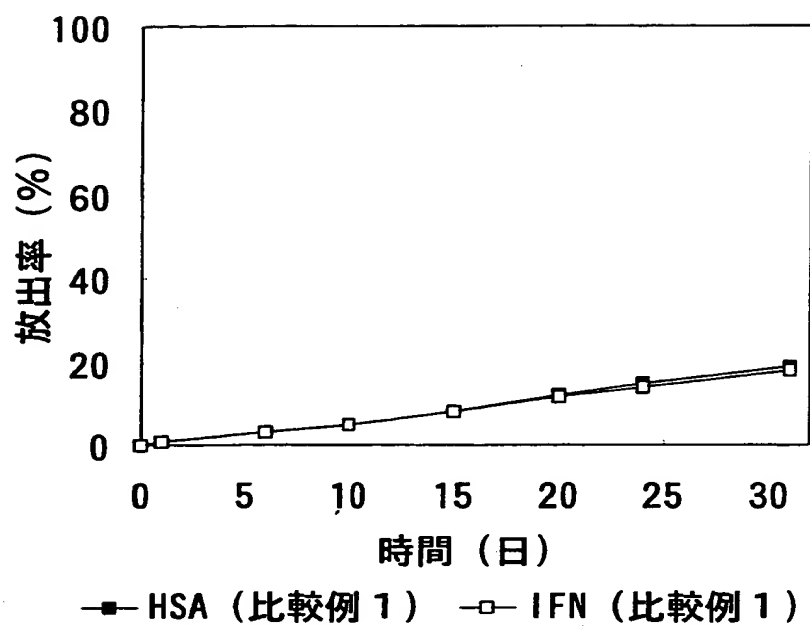
【図 3】

図3



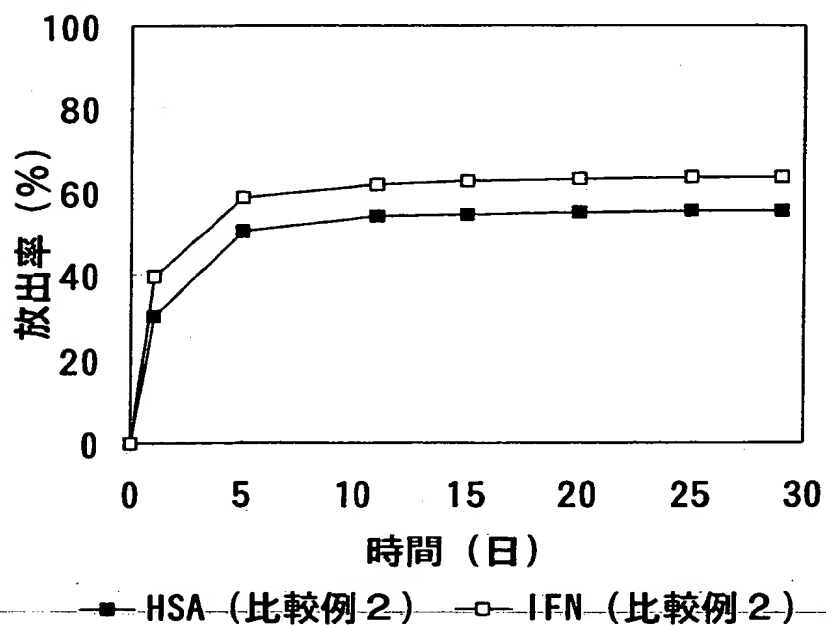
【図 4】

図4



【図5】

図5



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 疾患に応じて二種類以上の薬物を個々に適した速度で放出する製剤、または一種類以上の薬物の放出挙動を精密に制御しうる製剤を提供する。

【解決手段】 生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に水溶性薬物が分散した外層と、生体内非分解性で疎水性の高分子素材からなる担体中に外層とは水溶性薬物の種類もしくは濃度が異なる水溶性薬物が分散した1以上の内層が、棒状製剤の径方向に同心円状に配置され、軸方向の両端または片端が外部環境に直接接触するよう開放している製剤。

【選択図】 図1

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成10年 5月29日

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100107629

【住所又は居所】 大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住
友製薬株式会社 法務部内

【氏名又は名称】 中村 敏夫

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
氏 名 住友製薬株式会社

This Page Blank (uspto)